

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

## **A Hormona Anti-Mulleriana Na Prevenção Da Infertilidade**

Ana Rita Guimarães Marinho

**Orientadora:** Dr<sup>a</sup>. Joana Maria Cunha Mesquita Guimarães

**Coorientadora:** Dr<sup>a</sup>. Márcia Sofia Alves Caxide e Abreu Barreiro

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228 4050-313 Porto, Portugal

Porto, 2017

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

**A Hormona Anti-Mulleriana Na Prevenção Da Infertilidade**

**Autor:** Ana Rita Guimarães Marinho, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, contacto: anaritagm@hotmail.com.

**Orientadora:** Dr<sup>a</sup>. Joana Maria Cunha Mesquita Guimarães, licenciada em Medicina, Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia.

**Coorientadora:** Dr<sup>a</sup>. Márcia Barreiro, Licenciada em Medicina, Professora Associada Convidada, Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar do Porto, Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida do CHP.

## **Agradecimentos**

**Aos meus pais**, por todo o apoio durante o meu percurso académico.

**Ao Vítor**, pela paciência.

**À Ana**, pela amizade verdadeira.

**À minha orientadora, Dr<sup>a</sup>. Joana Guimarães**, por toda a disponibilidade, acompanhamento e ajuda na elaboração das diversas fases deste trabalho.

## **Resumo**

**Introdução:** O adiamento da idade da concepção, verificado atualmente nas sociedades ocidentais, acarreta um aumento da incidência da Infertilidade. A capacidade reprodutiva das mulheres é inversamente proporcional à sua idade cronológica, sendo que durante o envelhecimento tanto a quantidade como a qualidade dos óocitos diminuem até à entrada na menopausa. Através de métodos de avaliação do potencial reprodutivo é possível aconselhar e tratar casais inférteis.

**Objetivos:** Com esta revisão bibliográfica pretende-se abordar o papel da hormona anti-Mulleriana na estimativa do potencial reprodutivo feminino e, conseqüentemente, na prevenção da Infertilidade.

**Desenvolvimento:** A hormona anti-Mulleriana é produzida pelo ovário e secretada na corrente sanguínea. Tem a capacidade de refletir o número de folículos antrais e pré-antrais presentes nos ovários e, como tal, trata-se de uma medida da reserva ovárica nas demais condições clínicas, permitindo prever a idade da menopausa. A sua aplicação está mais estabelecida na área da Reprodução Medicamente Assistida, como o substitui da contagem de folículos ováricos na previsão da resposta ovárica à hiperestimulação e da capacidade/probabilidade da mulher engravidar. Hoje em dia já começa a ser utilizada em determinados centros clínicos num contexto de avaliação e prevenção da Infertilidade.

**Conclusões:** Apesar de existirem vários métodos disponíveis para avaliar a reserva ovárica e o potencial reprodutivo, a idade cronológica continua a ser considerada um dos melhores indicadores da capacidade reprodutiva e do declínio que lhe é proporcional. O doseamento da hormona anti-Mulleriana, em conjunto com outros fatores preditores da capacidade reprodutiva e, integrada numa avaliação completa dos fatores de risco que contribuem para a Infertilidade, parece ser importante na prevenção desta doença, fornecendo informações relevantes aos casais no que respeita à prevenção futura de possíveis situações irreversíveis de falência ovárica.

**Palavras-chave:** “Infertility”, “causes”, “screening”, “counselling”, “prevention”, “ovarian reserve” e “Anti-Mullerian hormone”.

## **Abstract**

**Introduction:** Delayed childbearing, which is currently visible in Western societies, can lead to an increase in the incidence of Infertility. The reproductive capacity in women is inversely proportional to their chronological age, and so with age, both the quantity and quality of oocytes decline until a woman reaches menopause. Through the assessment methods of reproductive potential, it is possible to advise and to treat infertile couples.

**Aim:** With this literature review, the role of the anti-Mullerian hormone will be observed regarding female reproductive potential and, consequently, the prevention of Infertility.

**Main body:** The anti-Mullerian hormone is produced by the ovary and secreted into the bloodstream. It is able to show the number of present antral and pre-antral follicles in the ovaries and, as such, it is a marker for ovarian reserve in other clinical conditions, thus predicting the age of menopause. Its implementation is more established in the area of Medically Assisted Reproduction, as it replaces the ovarian follicle count in predicting ovarian response to hyperstimulation and the ability/likelihood of a woman becoming pregnant. Nowadays, it is already being used in certain clinical centres to assess and prevent Infertility.

**Conclusion:** Although there are several methods available for assessing ovarian reserve and reproductive potential, chronological age is still one of the benchmark indicators of reproductive capacity and its declining proportionality. The anti-Mullerian hormone dosage, through an integrated assessment of the risk factors contributing to Infertility, together with other predictors of reproductive capacity, appears to be important in the prevention of this disease, providing relevant information to couples regarding the prevention of possible irreversible cases of ovarian failure.

**Key-words:** “Infertility”, “causes”, “screening”, “counselling”, “ prevention”, “ovarian reserve” and “Anti-Mullerian hormone”.

## Índice

<b>Lista de siglas</b> .....	7
<b>Introdução</b> .....	8
Contextualização .....	8
A Infertilidade e a sua epidemiologia .....	8
A Infertilidade e a sua fisiologia .....	9
Métodos de avaliação do potencial reprodutivo.....	10
<b>Métodos</b> .....	12
<b>Desenvolvimento</b> .....	13
O que é a hormona anti-Mulleriana? .....	13
A expressão da hormona anti-Mulleriana nas diferentes fases de vida reprodutiva .....	13
Aplicações clínicas da hormona anti-Mulleriana .....	14
A hormona anti-Mulleriana na prevenção da Infertilidade .....	15
<b>Conclusão</b> .....	23
<b>Referências bibliográficas</b> .....	24

## **Lista de siglas**

AFC - Contagem de folículos antrais

AMH - Hormona anti-Mulleriana

FAC - “Fertility Assessment and Counselling Clinic”

FIV - Fertilização *in vitro*

FSH - Hormona folículo-estimulante

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina

IMC - Índice de massa corporal

LH - Hormona luteinizante

PCOS - Síndrome do ovário poliquístico

TGF- $\beta$  - Fator de transformação do crescimento-beta

## **Introdução**

### **Contextualização**

A medicina é a ciência que permite a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. É uma prática que engloba uma variedade de cuidados de saúde com o objetivo de manter e restabelecer o bem-estar físico, psicológico e social dos indivíduos, recorrendo para o efeito à prevenção e ao tratamento. O tratamento nem sempre é eficaz, podendo em muitas situações de doença ser limitado e nem sempre permitir a obtenção da cura. É então nestes pressupostos que a prevenção se destaca como uma ferramenta alternativa e muito útil.

A medicina preventiva atua com base em dados epidemiológicos com a perspectiva de intervir nas doenças, na sua gravidade e na sua transmissibilidade.

Quando se fala em prevenir/evitar doenças não se pode deixar de referir a importância da implementação dos programas de vacinação, que permitem o controlo da propagação de determinadas doenças infecciosas e a erradicação de outras. Hoje em dia também é possível a deteção precoce de patologias como a Diabetes, a Hipertensão arterial e neoplasias como o Cancro da mama, do colo do útero e colorectal através de programas de rastreio, conduzindo a uma redução das taxas de morbimortalidade.

Uma outra possível utilidade da medicina preventiva aplica-se hoje em dia na área da reprodução.

O adiamento da idade da conceção, verificado atualmente nas sociedades ocidentais, acarreta um aumento da incidência de Infertilidade e, conseqüentemente, do recurso às técnicas de Procriação Medicamente Assistida.

### **A Infertilidade e a sua epidemiologia**

A Infertilidade é uma doença que se define pela incapacidade de um casal conseguir alcançar uma gravidez bem sucedida, após 12 meses de relações sexuais desprotegidas e regulares [1].



Continua a ser uma condição altamente prevalente em todo o mundo, estimando-se que possa afetar 8 a 12% dos casais em idade reprodutiva [2], com uma média de incidência global de aproximadamente 9% [3], [1]. Em algumas regiões específicas do mundo a incidência da infertilidade pode atingir taxas de 30% [2], especialmente no sul e centro da Ásia, África Oriental e Europa Oriental [4].

Aproximadamente 10 a 15% dos casais nas grandes cidades de países industrializados encontram-se com problemas para conseguir uma gravidez, contribuindo para uma parte significativa das consultas em Ginecologia. Um casal jovem e saudável tem cerca de 20 a 25% de hipóteses de engravidar, por ciclo menstrual e, aproximadamente 90% após um ano de tentativas regulares [5].

Numa percentagem de 30 a 40% dos casais inférteis, a causa da infertilidade está relacionada com a mulher, 40% dos casos deve-se ao fator masculino e os restantes 20 a 30% dos casos estão relacionados com a combinação dos dois fatores, o que requer o diagnóstico e tratamento integral do casal [6].

### **A Infertilidade e a sua fisiologia**

Alguns fatores afetam a fertilidade de um casal normal influenciando a capacidade de engravidar naturalmente, como por exemplo a frequência de relações sexuais, a idade da mulher, o tabagismo, a falta de exercício físico, o IMC (Índice de massa corporal), o uso de drogas ou medicamentos, infecções pélvicas, cirurgias abdominais prévias e fatores psicológicos [6].

Casais que têm relações sexuais mais regularmente têm maior probabilidade engravidar do que aqueles que o fazem esporadicamente, porque é mais provável a relação sexual coincidir com o período fértil da mulher [6].

A capacidade reprodutiva das mulheres é inversamente proporcional à sua idade cronológica. Durante o processo de envelhecimento, quer o número quer a qualidade dos oócitos diminui e chega a um ponto além do qual não podem ser produzidos mais oócitos viáveis e cessam as atividades endócrinas cíclicas associadas [7]. Esta diminuição torna-se mais pronunciada após os 35 anos de idade, sendo que a partir dos 50 anos a mulher entrará em menopausa. Quanto mais avançada a idade da mulher, maior será a dificuldade de uma gravidez natural, maior a taxa de abortamento espontâneo, maior a incidência de anormalidades cromossômicas no embrião e menor a taxa de sucesso dos tratamentos reprodutivos [8].

Os ovários são os órgãos femininos que envelhecem mais rapidamente, mais ainda que determinados órgãos como o útero, a hipófise e o pâncreas. O seu envelhecimento fisiológico é

definido por declínios específicos da reserva ovárica funcional, dentro dos intervalos esperados [7]. Como tal, uma baixa reserva ovárica indica uma redução na quantidade de folículos de uma mulher na idade reprodutiva e é uma importante causa de infertilidade [9].

Normalmente, uma mulher saudável possui um “pool” de 400.000 folículos primordiais no início da puberdade, cada um dos quais contém um óvulo imaturo. Desses folículos entre 300 a 400 atingem a maturidade durante a vida reprodutiva, e os restantes perdem-se com a apoptose, que se torna mais acelerada nos últimos 10-15 anos antes da menopausa [10]. Quando uma mulher atinge a idade média de 45 anos, o pool de folículos geralmente diminui abaixo de um valor crítico de cerca de 1000 folículos e ocorrem irregularidades menstruais como o primeiro sinal clínico de envelhecimento ovárico [11], [12].

Existe uma grande variabilidade no “pool” de folículos ováricos entre as mulheres da mesma faixa etária. A demonstração da evidência de que cerca de 10% das mulheres, na população geral, entram em menopausa aos 45 anos. Essas irão exibir uma apoptose e depleção folicular, bem como um declínio significativo na fertilidade numa idade muito mais precoce, significativamente antes dos 37-38 anos, conduzindo a uma insuficiência ovárica ou ao envelhecimento ovárico “prematuro”. Estes factos vêm colocar em evidência a existência de fatores de risco associados ao envelhecimento dos ovários e a uma menopausa prematura tais como o estilo de vida e história clínica, auto-imunidade, e fatores genéticos e idiopáticos [13].

O envelhecimento reprodutivo feminino encontra-se também associado a uma desregulação na geração de impulsos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) no hipotálamo, devido a uma falta progressiva de controlo neuro-endócrino a partir de outras partes do cérebro, resultando em alterações nos pulsos GnRH regulares padrão. O primeiro sinal desta alteração é a elevação precoce da hormona folículo-estimulante (FSH), levando à aceleração da depleção folicular [14], [11], [12].

### **Métodos de avaliação do potencial reprodutivo**

Como afirmado, a taxa de declínio da reserva ovárica entre as mulheres varia, tornando-se um desafio para fazer uma estimativa individual da função reprodutiva. Assim, é necessário avaliar o potencial reprodutivo das mulheres antes de iniciar os tratamentos de infertilidade. Nesse sentido, foram desenvolvidos testes com o objetivo de ajudar no aconselhamento e tratamento de casais inférteis. A ultra-sonografia, bem como os marcadores bioquímicos tornaram-se populares nos últimos anos na avaliação da reserva ovárica.

Dentro da diversidade de testes e marcadores existem os doseamentos hormonais da hormona de estimulação folicular (FSH), da hormona luteinizante (LH), da hormona anti-Mulleriana (AMH), do estradiol e da inibina B. Também a ecografia transvaginal para contagem de folículos antrais (AFC) e avaliação do volume ovárico e estudos doppler da irrigação ovárica são utilizados no estudo da infertilidade [15], [16], [6].

Esta revisão bibliográfica irá abordar o papel da hormona anti-Mulleriana na avaliação da reserva ovárica e daí inferir o potencial reprodutivo da mulher, capacitando-a e/ou ao casal de informações relevantes no que respeita à prevenção futura de possíveis situações irreversíveis de falência ovárica e consequente infertilidade.

## **Métodos**

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica *online*, recorrendo às bases de dados PubMed e Medscape. As palavras-chave utilizadas foram: “infertility”, “causes”, “screening”, “counselling”, “prevention”, “ovarian reserve” e “Anti-Mullerian hormone”. Foram analisados títulos e *abstracts* de língua inglesa, tendo sido selecionados para referências os artigos mais relevantes e recentes.

## **Desenvolvimento**

### **O que é a hormona anti-Mulleriana?**

A hormona anti-Mulleriana é uma glicoproteína dimérica com um peso molecular de 140 kDa e um membro da família dos fatores de transformação do crescimento-beta (TGF- $\beta$ ), da superfamília dos fatores de crescimento e diferenciação, tais como as inibinas e activinas.

Inicialmente chamada de substância inibidora Mulleriana foi descrita pela primeira vez por Jost et al. como sendo um fator gonadal produzido pelas células de Sertoli, no embrião masculino, numa fase inicial do desenvolvimento embrionário. Causa a regressão dos ductos de Muller, precursores do trato reprodutor feminino, permitindo que os ductos de Wolff se desenvolvam no trato reprodutor masculino, sob a influência da testosterona. Na ausência de AMH, o embrião desenvolve-se em sexo feminino, permitindo que os ductos de Muller se diferenciem na vagina superior, útero e trompas de Falópio [17].

A sua expressão no ovário foi primeiramente reportada por Hutson et al. há cerca de 30 anos atrás [18], [19].

Por volta do nascimento a AMH dos folículos antrais é secretada para o compartimento intrafolicular, levando a um aumento da concentração no fluido folicular, de tal forma que vai permitir a deteção desta hormona na circulação [20].

### **A expressão da hormona anti-Mulleriana nas diferentes fases de vida reprodutiva**

A partir da 8ª semana de gestação, as células somáticas dos testículos em desenvolvimento, as células de Leydig e as células de Sertoli, produzem três hormonas essenciais para a correta diferenciação do indivíduo do sexo masculino: testosterona e fator 3 (semelhante à insulina), ambas produzidas pelas células de Leydig, e AMH. Esta está ausente durante a diferenciação do embrião em sexo feminino, sendo expressa pelas células granulosas do ovário apenas após a 36ª semana de vida intra-uterina [17].

Os ovários das meninas recém-nascidas contêm um conjunto folicular primordial com cerca de 1-2 milhões de oócitos no estágio diploteno da profase I da meiose, rodeados por células pré-granulosas achatadas. Esses folículos primordiais assim permanecem durante anos

até ao início da puberdade. A AMH é expressa em células da granulosa de folículos em crescimento e continua a estar presente ao longo das idades reprodutivas. Os valores de AMH circulantes são quase indetectáveis ao nascer, com um ligeiro aumento nos primeiros anos de idade, antes da puberdade.

O aumento da síntese ovárica de estradiol e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário ocorre com o início da puberdade. Os oócitos na primeira profase meiótica ou sofrem atresia ou retomam a meiose após a ativação por um aumento da LH, induzindo a ovulação para formar o gameta haplóide para a fertilização.

A hormona anti-Mulleriana é produzida pelos ovários e secretada na corrente sanguínea. É primeiramente expressa em células da granulosa dos folículos primordiais recrutados, e continua a ser expressa nos folículos em crescimento nos ovários, até que tenham atingido o tamanho de cerca de 4-6 mm. Nesse estado de diferenciação, usualmente um folículo é selecionado para dominância e o seu crescimento adicional é controlado pela ação da FSH pituitária [17]. Com o avançar da idade os níveis de AMH começam a diminuir.

### **Aplicações clínicas da hormona anti-Mulleriana**

A medição dos níveis circulantes da hormona anti-Mulleriana tem sido utilizada numa ampla gama de aplicações clínicas, principalmente com base na sua capacidade de refletir o número de folículos antrais e pré-antrais presentes nos ovários. Como tal, trata-se de uma medida da reserva ovárica, em diversas condições clínicas, permitindo prever a idade da menopausa.

Uma das indicações mais estabelecidas para a determinação da AMH é a Reprodução Medicamente Assistida, nomeadamente as técnicas de FIV (Fertilização *in vitro*). Especificamente mulheres com níveis altos de AMH estão mais propensas a responder excessivamente a gonadotrofinas exógenas, resultando em Síndrome de Hiperestimulação Ovárica, ao contrário de mulheres com níveis baixos de AMH que têm uma pior resposta à estimulação, com uma menor probabilidade de engravidar.

Medindo os níveis de AMH é possível prever a resposta à estimulação controlada dos ovários nos tratamentos de fertilidade, tendo sido utilizada como alternativa à contagem dos folículos antrais [21].

A sua determinação é também um indicador de danos iatrogénicos da reserva folicular ovárica, como aqueles resultantes de tratamentos de quimio e radioterapia, bem como de cirurgias ováricas. [18]. A AMH pode ser relevante em diversos aspetos do tratamento do cancro

e da avaliação do seu prognóstico. Parece ter um papel importante quer na identificação de agentes particularmente tóxicos para os ovários, como por exemplo agentes alquilantes, quer na identificação de uma diminuição da reserva ovárica, mesmo quando os ciclos ovulatórios são restabelecidos após a cessação dos tratamentos [21], [20]. Na generalidade, em estudos de follow-up pós-tratamento, verifica-se uma diminuição da concentração AMH tanto em crianças como em adultos, sendo esta diminuição mais sustentada em doentes sujeitos a radiação corporal total [21].

A hormona anti-Mulleriana também pode ser utilizada como marcador de disfunção ovárica, especialmente no Síndrome do Ovário Poliquístico (PCOS). Em diversos estudos recentes esta tem sido relacionada com a patofisiologia, diagnóstico e tratamento do Síndrome em questão [22], [23], podendo apresentar-se bastante elevada em mulheres oligoamenorreicas, refletindo um aumento do número de folículos antrais prematuros.

Da mesma forma, níveis baixos da hormona têm sido detetados em mulheres amenorreicas devido a insuficiência ovárica prematura ou a hiperprolactinemia [20].

### **A hormona anti-Mulleriana na prevenção da Infertilidade**

A hormona anti-Mulleriana permite prever a idade ovárica mais precocemente do que a FSH e a contagem dos folículos antrais. Foi o que se conseguiu apurar a partir de um estudo retrospectivo em que foram medidos os níveis de AMH, FSH e AFC em pacientes submetidas a técnicas de fertilização *in vitro* [24].

De acordo com estudos recentes, os níveis séricos de AMH, em idades mais jovens, representam o aspeto quantitativo mais fidedigno da reserva ovárica e correlacionam-se fortemente com o tamanho do “pool” folicular em crescimento. Como tal, faz sentido que esta hormona faça parte dos testes de reserva ovárica para além dos marcadores mais convencionais como os níveis de FSH e a contagem dos folículos antrais.

Um estudo realizado com o objetivo de comparar a AMH sérica entre mulheres férteis e mulheres inférteis, demonstrou que os seus níveis se encontravam mais elevados em mulheres com reserva ovárica normal do que num grupo com baixa reserva ovárica [25].

Identificar pacientes com uma probabilidade muito reduzida de conseguirem uma gravidez tem-se revelado um desafio para os médicos que tratam casais inférteis submetidos a técnicas de reprodução assistida, e o sucesso destes tratamentos é uma preocupação primária para estes casais. Ainda neste âmbito, de acordo com M.-H. Wang et al., em pacientes submetidas a uma estimulação ovárica controlada, com inseminação intra-uterina como

tratamento inicial, baixos níveis de AMH estão associados a uma probabilidade diminuída de engravidar, e esta associação demonstrou-se independente da idade e da presença/ausência de endometriose [26].

Num estudo envolvendo 149 mulheres, em que se investigou a efetividade dos níveis séricos de AMH em prever a taxa de gravidez nos tratamentos de infertilidade, demonstrou-se que os valores da hormona no plasma se correlacionavam bem com o número de oócitos obtidos durante um ciclo de fertilização in vitro, fornecendo uma informação quantitativa mas não qualitativa dos oócitos. Encontraram-se também diferenças significativas no que diz respeito à idade e AMH sérica inicial entre o grupo de mulheres grávidas e o grupo de mulheres não grávidas. De acordo com estes achados, os níveis de AMH poderiam ser utilizados para identificar mulheres com idade igual ou superior a 38 anos e baixas prespetivas de sucesso, usando um “cut-of” de 0,7 ng/ml [27].

Raeissi A. et al., estudou os níveis de AMH e FSH em mulheres inférteis e férteis, tendo demonstrado que os níveis de AMH diminuíam com a idade em ambos os grupos, sendo esse declínio mais evidente no grupo de mulheres inférteis. Contrariamente, os níveis de FSH aumentavam com o avançar da idade, sendo maiores no grupo das mulheres inférteis [28].

Por outro lado, segundo H.W. Hvidman et al., mulheres inférteis em idades compreendidas entre os 20 e 39 anos não apresentaram uma baixa reserva ovárica estimada pelos níveis de AMH e AFC, quando comparadas com um grupo de mulheres com a mesma idade e sem história de infertilidade. Aliás, a baixa reserva ovárica nem sequer se encontrava sobrerrepresentada no grupo de mulheres inférteis, e o declínio de AMH e AFC relacionados com a idade foram idênticos em ambos os grupos. Também não se encontrou associação entre infertilidade de causa desconhecida e uma baixa reserva ovárica e, caso se subtraísse a infertilidade de causa masculina ao estudo, os níveis de AMH e AFC mantinham-se os mesmos nos dois grupos. De acordo com este estudo, o número viável de folículos antrais em crescimento e a sua capacidade em produzir AMH na fase folicular é a mesma quer nas pacientes inférteis quer no grupo controlo, não se podendo descartar que a infertilidade pode ser causada por uma má qualidade dos oócitos independentemente do tamanho do “pool folicular” [29].

A ideia de que a qualidade dos oócitos é um fator crucial na fertilização e no desenvolvimento do embrião já tem vindo a ser abordada ao longo desta revisão. Nos humanos, de facto, a má qualidade dos oócitos pode ser uma causa de infertilidade e um importante obstáculo para o sucesso da FIV [30]. A qualidade dos oócitos é afetada pela idade da mulher, pela reserva ovárica e pela composição do fluido folicular que é responsável por providenciar um importante microambiente para o seu desenvolvimento, sendo que hoje em dia é consensual que os marcadores de reserva ovárica apenas fornecem uma estimativa da quantidade de oócitos [31], [32], [33].



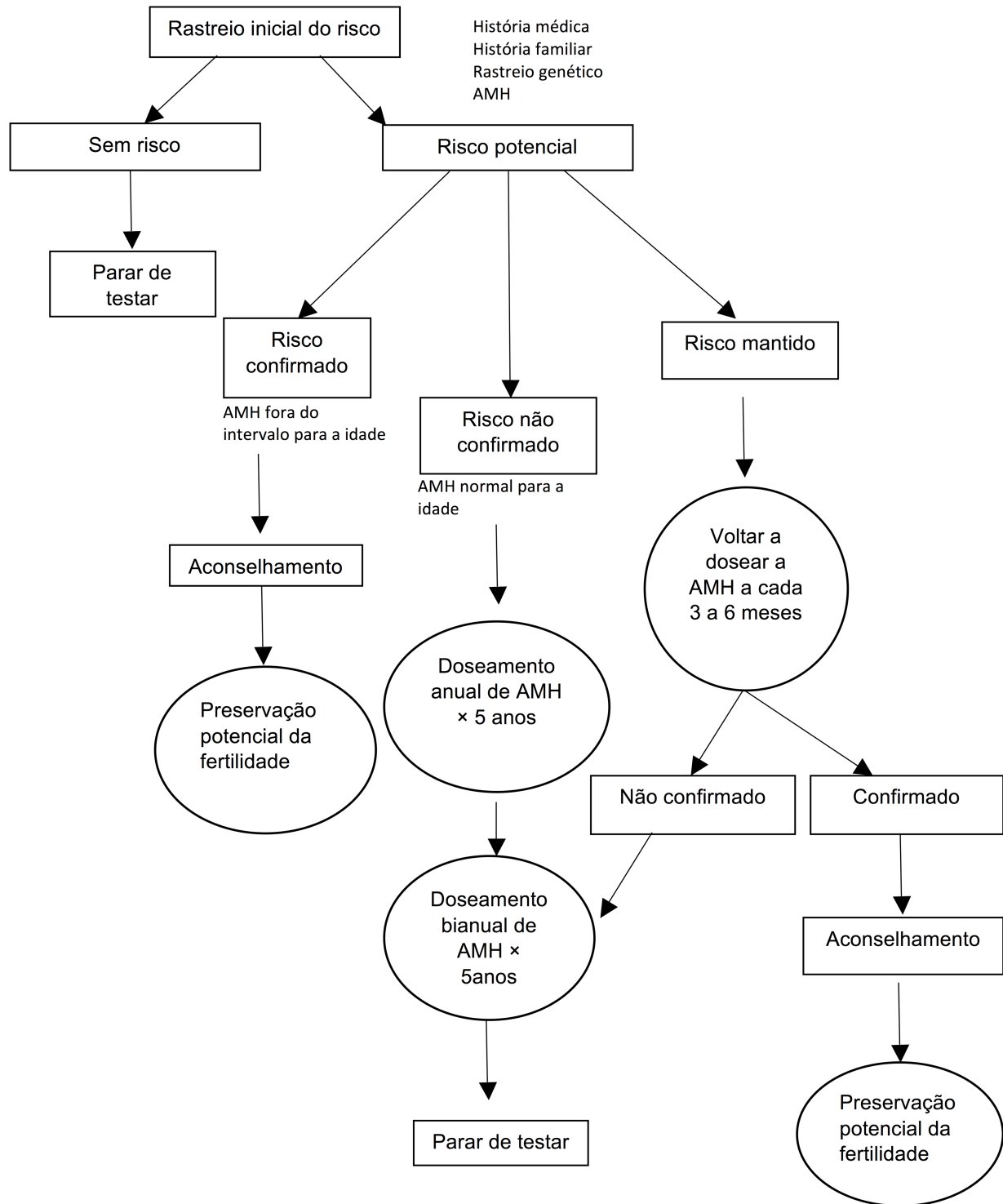
A determinação dos níveis de AMH prévio às técnicas de FIV, para prever a capacidade de resposta dos ovários à estimulação exógena e a possibilidade de uma gravidez, é algo já há muito estabelecido.

O que se tem vindo a colocar recentemente é a possibilidade de aplicar as técnicas de reprodução medicamente assistida a uma população de casais mais jovens que, por diversos motivos, pretendem adiar a altura da concepção.

Como já descrito anteriormente, a capacidade da mulher conseguir engravidar vai diminuindo com a idade, à medida que diminuem a quantidade e qualidade dos oócitos.

Cerca de 10% das mulheres apresentam um desvio do padrão e, antes de atingirem a menopausa já sofrem de um envelhecimento ovárico prematuro, surgindo com uma Insuficiência Ovárica Primária Oculta que se manifesta primariamente com Infertilidade [34].

Gleicher N. et al., com base em evidências já descritas, vem propor o rastreio de mulheres jovens com fatores de risco para senescência ovárica determinados previamente com base na história clínica, história familiar, fatores genéticos e concentrações de AMH. Este programa prospetivo difere dos atuais, essencialmente em dois aspetos: identificar mulheres de alto risco em idades muito jovens (18-25 anos) e permitir que as mesmas possam decidir quando engravidar e/ou proceder à preservação da fertilidade (figura 1) [35].



**Figura 1** - Programa de identificação de mulheres com fatores de risco para senescência ovária [35], adaptado de Gleicher N. et al..

Hvidman et al., vem mostrar que à semelhança das clínicas especializadas em planeamento familiar, em que ofereciam às mulheres e aos homens aconselhamento e cuidados sobre a contraceção, foi estabelecida em Copenhaga, uma unidade pró fertilidade - a “Fertility Assessment and Counselling Clinic (FAC)”. Esta clínica está inserida num projeto científico e tem

como objetivo avaliar a capacidade em prever e, possivelmente, prevenir a Infertilidade. Providencia aconselhamento a mulheres e homens sem problemas reprodutivos, no sentido da prevenção da infertilidade e, conseqüentemente, diminuir o recurso a tratamentos de fertilidade. Oferece às mulheres uma revisão e avaliação dos fatores de riscos para a Infertilidade, de acordo com a história médica, história reprodutiva e estilos de vida. Estas são também submetidas ao doseamento da AMH sérica, ecografia transvaginal com contagem de folículos antrais e pesquisa de patologia ovárica, uterina e pélvica. Posto isto, são agrupadas em grupos de baixo, médio e alto risco (Tabela I) [36].

**Tabela I** - Formulário de avaliação de risco utilizado para a estruturação do mesmo, em utentes do sexo feminino que frequentam a Clínica de Avaliação e Aconselhamento de Fertilidade (FAC) do “Rigshospitalet”, Hospital Universitário de Copenhaga, Dinamarca [36], adaptado de Hvidman H. et al..

Nome:		Identificação:		
Fatores de risco	Parâmetros	Baixo risco	Médio risco	Alto risco
<b>Idade da mulher</b>				
Idade	Anos	< 35	35 - 39	≥ 40
<b>Reserva ovárica e duração do ciclo</b>				
Duração do ciclo	Dias	23 - 35	> 35	< 23
Contagem dos folículos antrais (ambos os ovários)	N	11 - 30	5 - 10 ou > 30	< 5
Hormona Anti-Mülleriana	pmol/l	10 - 50	5 - 9 ou > 50	< 5
<b>História ginecológica e estado geral</b>				
Meses a tentar engravidar	Meses	< 6	6 - 12	> 12
Doença inflamatória pélvica	N	0	1 - 2	≥ 3
Gravidez ectópica	N	0	1	≥ 2
Endometriose	Sim/ não	Não	Sim	Endometriomas
Cirurgia pélvica	Sim/ não	Não	Cirurgia intestinal	Cirurgia dos ovários/ trompas
Miomas uterinos	Maior diâmetro	0	< 3 cm	> 3 cm
Fluido intraperitoneal/ malformações intra-uterinas/ hidrossalpinge	Sim/ não	Não		Sim
Quimioterapia prévia	Sim/ não	Não		Sim
<b>Disposição genética e exposição intra-uterina</b>				
Idade materna da menopausa	Anos	> 50	45 - 50	< 45
Mãe fumadora durante a gravidez	Sim/ não	Não		Sim
<b>Fatores de risco associados a estilos de vida</b>				
IMC	Kg/m <sup>2</sup>	20 - 30	< 20 ou 31 - 35	> 35
Razão cintura/ anca		≤ 0,8	> 0,8	
Tabagismo	Nº/ dia	0	1 - 10	> 10
Álcool	Bebidas/ dia	0	1 - 6	≥ 7
Cafeína	Copos/ dia	< 6	> 6	
Atividade física		Média/ moderada	Excessivo	
<b>Fatores no ambiente de trabalho</b>				
Stress		Nenhum/ moderado	Alto	

Ao analisar-se as características demográficas dos utentes da clínica verificou-se que a média de idades das mulheres era de cerca de 33.4 anos com um intervalo de idades de 19-46 e a dos homens de 32.5 com um intervalo de idades de 19-63. De uma forma geral, os utentes tinham um bom nível de literacia, a maioria encontrava-se empregada e com bons rendimentos familiares [36].

Ao inquirir-se os utentes acerca do motivo que os levaram a pedir aconselhamento, 28% das mulheres e 48% dos homens responderam que se encontravam a tentar engravidar e queriam uma estimativa da sua capacidade de o conseguir. Cerca de metade queriam saber

como preservar e otimizar a futura possibilidade de ter uma família e 70 % das mulheres queriam uma estimativa de por quanto tempo poderiam adiar a gravidez. Após a consulta, 35% das mulheres e 19% dos homens confirmaram que iriam avançar com a decisão de ter filhos, enquanto 6% das mulheres e 4% dos homens iriam considerar adiar a concepção [36].

A grande maioria, 99% das mulheres e 95% dos homens, acharam este tipo de aconselhamento útil. Dois terços afirmaram ter aumentado o seu nível de conhecimento acerca do impacto da idade na fertilidade feminina e 59 % das mulheres e 76% dos homens aumentaram os seus conhecimentos acerca dos fatores de risco da sub-fertilidade. Cerca de 75% dos clientes acordaram que o público deveria ter acesso a mais informação sobre os fatores de risco que afetam a reprodução (Tabela II).

**Tabela II** – Características demográficas das mulheres e homens examinados na Clínica de Avaliação e Aconselhamento de Fertilidade (FAC) desde Agosto de 2011 a Junho de 2014, incluindo os motivos que os levaram à clínica [36], adaptado de Hvidman H. et al..

	Mulheres	Homens
<b>N</b>	916	280
<b>Idade (anos) na altura da examinação (média <math>\pm</math> desvio padrão)</b>	33.4 $\pm$ 4.4	32.5 $\pm$ 5.6
<b>Estado civil (N (%))</b>		
Solteiro	346 ( 37.8)	8 (2.8)
Numa relação heterossexual	547 (59.7)	271 (96.8)
Numa relação homossexual	10 (1.1)	0
Outros	13 (1.4)	1 (0.4)
<b>Nível de educação (N (%))</b>		
Nenhum	1 (0.1)	1 (0.4)
Ensino secundário	55 (6.0)	33 (11.8)
Educação adicional, < 3 anos	92 (10.0)	51 (18.2)
Educação adicional, 3 - 4 anos	233 (25.4)	51 (18.2)
Educação adicional, > 4 anos (mestrado)	496 (54.2)	134 (47.8)
Outros	39 (4.3)	10 (3.6)
<b>Emprego (N (%))</b>		
Empregado	705 (77.0)	230 (82.1)
Desempregado/ Ativo	62 (6.8)	8 (2.9)
A estudar	113 (12.3)	35 (12.5)
Outros	36 (3.9)	7 (2.5)
<b>Rendimentos (euro/ano) (N (%))</b>		
Menos de 27000	113 (12.3)	18 (6.4)
27000 - 53000	302 (33.0)	47 (16.8)
53000 - 80000	233 (25.5)	68 (24.3)
Mais de 80000	265 (28.9)	146 (52.1)
Sem resposta	3 (0.3)	1 (0.4)
<b>Motivos para procurar aconselhamento sobre a fertilidade (N (%))*</b>		
(a) Estou a tentar engravidar e quero uma estimativa da minha probabilidade	217 (27.7)	114 (47.9)
(b) Quero um filho e quero saber por quanto tempo posso adiar a concepção	552 (70.4)	100 (42.0)
(c) Estou preocupado com a minha capacidade em ter um filho	491 (62.6)	126 (52.9)
(d) Quero informação acerca de como preservar/ otimizar as minhas probabilidade de ter um filho	372 (47.5)	119 (50.0)
(e) O meu companheiro queria que eu viesse	18 (2.3)	116 (48.7)

\* Durante a Primavera de 2013, não foi pedido aos doentes que preenchessem o questionário de avaliação. Como tal, estes dados só estão disponíveis para 784 mulheres e 238 homens.

Resumindo, os utentes queriam saber o seu estado de fertilidade e como se deveriam comportar no sentido de conseguirem o número de filhos desejados no futuro [36].

Hvidman H. et al., propõe então que deveriam ser criadas mais clínicas como a “FAC”, enumerando uma série de motivos dos quais se destacam o facto de as mulheres irem investindo cada vez mais na sua educação e esta variar inversamente com as taxas de fertilidade, a possibilidade de preservação de oócitos e um público otimista contribuir para a eficiência dos tratamentos de fertilidade, a monoparentalidade através de doação de gâmetas ser uma realidade bem definida em muitos países, e o uso a longo termo de anticoncepcionais orais poder esconder a verdadeira reserva ovária [36].

Relativamente à prevenção da infertilidade, a FAC utiliza a AFC e AMH para dar às mulheres uma expectativa da sua potencial de fertilidade, mas não avançam com uma idade específica da menopausa ou fecundabilidade específica, uma vez que reconhece que não se encontra totalmente elucidado todo o potencial da AMH [36].

## **Conclusão**

O doseamento da hormona anti-Mulleriana, devido à sua capacidade de refletir o número de folículos pré-antrais e antrais existentes nos ovários, pode ser aplicada em diversas situações clínicas, nomeadamente na previsão do momento da menopausa, como indicador de danos iatrogénicos da reserva folicular e na patofisiologia, diagnóstico e tratamento do Síndrome do Ovário Poliquístico. Contudo, a sua aplicação está mais estabelecida na área da Reprodução Medicamente Assistida, como um substitui da AFC, na previsão da resposta ovárica à hiperestimulação e da probabilidade de sucesso dos tratamentos.

Apesar de existirem vários métodos disponíveis para avaliar a reserva ovárica e o potencial de conseguir uma gravidez, a idade cronológica continua a ser considerada um dos melhores indicadores da capacidade reprodutiva e do seu declínio relacionado com esta.

Apesar do uso de testes correntes, como a AMH e a AFC na estimativa da reserva ovárica e na previsão da resposta a uma estimulação ovárica, nenhum dos dois parece ser totalmente fidedigno na capacidade de prever uma gravidez a pacientes submetidas a técnicas de Reprodução Medicamente Assistida, pelo que não devem ser excluídas doentes para tratamento com base em apenas estes exames.

Por razões sociais, nos últimos anos, os casais têm cada vez mais vindo a adiar a idade da concepção, e consequentemente a incidência da Infertilidade tem aumentado, bem como o recurso a técnicas de Reprodução Medicamente Assistida. Como tal, o diagnóstico tardio da Infertilidade, para além do impacto negativo que tem para um casal que deseja ter filhos, acarreta custos elevados inerentes aos tratamentos e alternativas reprodutivas.

Surge então um novo paradigma que coloca a questão da prevenção da Infertilidade. Com base numa avaliação de fatores de risco em que se tem em conta a história clínica, familiar, fatores genéticos e concentrações de AMH, poder-se-ia identificar desde cedo, grupos de mulheres em risco e permitir que o casal possa decidir quando engravidar e se desejam proceder à preservação do potencial reprodutivo. A “FAC”, em Copenhaga, já oferece esta possibilidade a mulheres e homens sem problemas reprodutivos. Para além da ecografia transvaginal com AFC e pesquisa de patologia ovárica, uterina e pélvica, também utilizam as concentrações séricas da AMH para avaliação da capacidade reprodutiva da mulher.

Contudo, este tema levanta outras questões como por exemplo a partir de que idade seria aceitável fazer este tipo de estudos e proceder à preservação do potencial reprodutivo, e como evitar os falsos-positivos e falsos-negativos.

## Referências bibliográficas

1. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 63.
2. Ombet, W., et al., *Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries*. Hum Reprod Update, 2008. **14**(6): p. 605-21.
3. Boivin, J., et al., *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care*. Hum Reprod, 2007. **22**(6): p. 1506-12.
4. Mascarenhas, M.N., et al., *National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys*. PLoS Med, 2012. **9**(12): p. e1001356.
5. Gnoth, C., et al., *Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility*. Hum Reprod, 2003. **18**(9): p. 1959-66.
6. Izzo, C.R., P.A. Monteleone, and P.C. Serafini, *Human reproduction: current status*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2015. **61**(6): p. 557-9.
7. Amanvermez, R. and M. Tosun, *An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests*. Int J Fertil Steril, 2016. **9**(4): p. 411-5.
8. Gnoth, C., et al., *Definition and prevalence of subfertility and infertility*. Hum Reprod, 2005. **20**(5): p. 1144-7.
9. Jirge, P.R., *Poor ovarian reserve*. J Hum Reprod Sci, 2016. **9**(2): p. 63-9.
10. Reproductive, E., et al., *Advanced reproductive age and fertility*. J Obstet Gynaecol Can, 2011. **33**(11): p. 1165-75.
11. te Velde, E.R. and P.L. Pearson, *The variability of female reproductive ageing*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(2): p. 141-54.
12. Broekmans, F.J., M.R. Soules, and B.C. Fauser, *Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences*. Endocr Rev, 2009. **30**(5): p. 465-93.
13. Younis, J.S., *Ovarian aging: latest thoughts on assessment and management*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2011. **23**(6): p. 427-34.
14. Wise, P.M., et al., *Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause*. Endocr Rev, 1999. **20**(3): p. 243-8.
15. Barad, D.H., A. Weghofer, and N. Gleicher, *Utility of age-specific serum anti-Mullerian hormone concentrations*. Reprod Biomed Online, 2011. **22**(3): p. 284-91.
16. Kahapola Arachchige, K.M., et al., *Waiting for an elevated FSH--too late a marker of reduced ovarian reserve?* Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012. **52**(5): p. 460-4.
17. Zec, I., et al., *Anti-Mullerian hormone: a unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans*. Biochem Med (Zagreb), 2011. **21**(3): p. 219-30.
18. Dewailly, D., et al., *The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(3): p. 370-85.



19. Grynnerup, A.G., A. Lindhard, and S. Sorensen, *Recent progress in the utility of anti-Mullerian hormone in female infertility*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2014. **26**(3): p. 162-7.
20. Broer, S.L., et al., *Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 688-701.
21. Anderson, R.A., S.M. Nelson, and W.H. Wallace, *Measuring anti-Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated?* Maturitas, 2012. **71**(1): p. 28-33.
22. Dumont, A., et al., *Role of Anti-Mullerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review*. Reprod Biol Endocrinol, 2015. **13**: p. 137.
23. Zadehmodarres, S., et al., *Anti-mullerian hormon level and polycystic ovarian syndrome diagnosis*. Iran J Reprod Med, 2015. **13**(4): p. 227-30.
24. Wiweko, B., et al., *Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone*. J Assist Reprod Genet, 2013. **30**(12): p. 1563-7.
25. Parveen, N., D.E. Rehman, and S. Jawed, *Comparison of serum anti-mullerian hormone among fertile and infertile normal and diminished ovarian reserve groups*. J Pak Med Assoc, 2016. **66**(9): p. 1060-1063.
26. Wang, M.H., et al., *A higher anti-Mullerian hormone level is associated with an increased chance of pregnancy in patients undergoing controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination*. J Obstet Gynaecol, 2015. **35**(1): p. 64-8.
27. Kato, N., et al., *Anti-Mullerian hormone as a possible predictor of fecundability in subfertile women over 38 years: a retrospective cohort study*. Gynecol Endocrinol, 2015. **31**(1): p. 22-5.
28. Raeissi, A., et al., *Age-specific serum anti-mullerian hormone and follicle stimulating hormone concentrations in infertile Iranian women*. Int J Fertil Steril, 2015. **9**(1): p. 27-32.
29. Hvidman, H.W., et al., *Infertile women below the age of 40 have similar anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility*. Hum Reprod, 2016. **31**(5): p. 1034-45.
30. Batioglu, A.S., et al., *The efficacy of melatonin administration on oocyte quality*. Gynecol Endocrinol, 2012. **28**(2): p. 91-3.
31. Ubaldi, F. and L. Rienzi, *Morphological selection of gametes*. Placenta, 2008. **29 Suppl B**: p. 115-20.
32. Scheffer, J.B., et al., *Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response*. Int J Fertil Steril, 2017. **11**(1): p. 40-46.
33. Su, Y.T., et al., *Age is a major prognosticator in extremely low oocyte retrieval cycles*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017. **56**(2): p. 175-180.
34. Gleicher, N., A. Weghofer, and D.H. Barad, *Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging*. Reprod Biol Endocrinol, 2011. **9**: p. 23.

35. Gleicher, N., V.A. Kushnir, and D.H. Barad, *Prospectively assessing risk for premature ovarian senescence in young females: a new paradigm*. Reprod Biol Endocrinol, 2015. **13**: p. 34.
36. Hvidman, H.W., et al., *Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age?* Hum Reprod, 2015. **30**(1): p. 9-15.